Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Untersuchungen über antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistika sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Ursula-Maria Alms
aus Stuttgart

Erlangen 1963

1963 № 15

Dekan: Professer Dr. med. A. Windorfer

Referent: Professor Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1963

Sonderdruck aus:
»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
»DRUG RESEARCH«
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 11, 598—602 (1961)
Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der
Medizinischen Universitätsklinik Erlangen;
Direktor: Professor Dr. N. Henning

Untersuchungen über antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistica sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin

Herrn Professor Dr. N. Henning
zum 65. Geburtstag gewidmet

Von

L. Zicha, F. Scheiffarth, E. Schmid,
U. Alms und G. Schott

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen; Direktor: Professor Dr. N. Henning

Untersuchungen über antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistica sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin

Herrn Professor Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag gewidmet

Von L. Zicha, F. Scheiffarth, E. Schmid, U. Alms*) und G. Schott

Die Literatur über Substanzen mit antiphlogistischer Wirkung läßt sich heute kaum mehr überblicken. Zusammenfassende Darstellungen der Pharmakologie, des Stoffwechsels sowie der klinisch therapeutischen Anwendung finden sich bei [1, 3—7, 13—19, 21, 40, 41, 43—45, 50—53, 61—66, 68, 69]. Die gebräuchlichsten Testverfahren der antiphlogistischen Wirksamkeit, wie etwa der Granulom-Test, das Rattenpfotenödem nach Dextran- oder Formalin-Applikation u. a. m. erlauben nur bedingte Aussagen über die Pharmakodynamik der Antiphlogistica. Lediglich für bestimmte Derivate, insbesondere das Phenylbutazon, konnte auf Grund von radioaktiv markiertem Kohlenstoff oder Wasserstoff sowie durch chromatographische Verfahren und Bestimmung der Metaboliten die Verweildauer im Organismus ermittelt werden. Da nun im Verlaufe entzündlicher Erkrankungen und anderer Prozesse mit Permeabilitätsstörungen neben anderen Entzündungsstoffen etwa vom Typ des Bradykinin oder der Menkin-Substanzen auch Histamin und Serotonin aus seiner zellulären Bindung freigesetzt wird [58], schien uns die Klärung der Frage von Interesse, ob und über welchen Zeitraum verschiedene Antiphlogistica Histamin und Serotonin hemmende Eigenschaften besitzen. Da sich uns bei früheren vergleichenden Prüfungen des Beginns und Maximums sowie der Dauer von Wirkungen verschiedener Glukocorticoidester das experimentelle durch Histamin und Serotonin hervorgerufene Asthma des Meerschweinchens bewährt hatte [70, 71, 72, 73], wurde es auch in der vorliegenden Arbeit als Testmethode angewendet.

Bei Untersuchungen über einen evtl. Synergismus bzw. eine Potenzierung bei gleichzeitiger Applikation von Antiphlogistica und anderen Substanzen gelang in den letzten Jahren der Nachweis, daß der Abbau von Glukocorticoiden am Ring A durch verschiedene Pyrazolon-Derivate gehemmt werden kann [27, 32, 39]. Diese Versuche führten schließlich zur Kombination bestimmter Antiphlogistica mit Glukocorticoiden. Es sollte daher geprüft werden, inwieweit antagonistische Effekte

*) D 29

des Nikotinsäureamidophenylpyrazolons gegen Histamin und Serotonin durch die gleichzeitige Applikation eines kurz wirksamen Dexamethasonesters verstärkt werden können. Eine Kombination dieser Substanz mit Prednison wurde erst kürzlich in den Handel gebracht.

Methodik

Über Versuchsanordnung, Auswahl der Meerschweinchen-Kollektive sowie methodische Einzelheiten haben wir an anderer Stelle ausführlich berichtet [70—72]. In Tab. 1 sind die getesteten Substanzen, ihre chemischen Formeln, Markennamen sowie die applizierten Dosen angegeben (s. auch Abb. 1—5). Bei dieser Versuchsserie wurden die Inhalationszeiten der einzelnen Meerschweinchenkollektive 1, 3, 6 und 24 h nach Applikation der Pharmaka ermittelt. Danach wurde in täglichen Abständen kontrolliert.

Ergebnisse

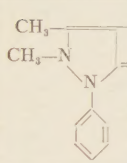
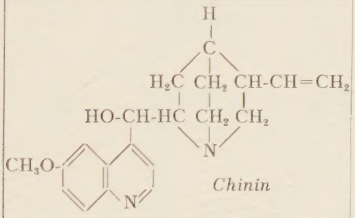
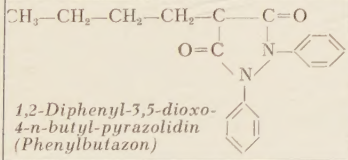
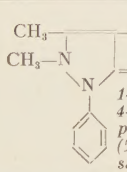
Na-Salicylsäure führt in Dosen von 10 mg/kg Meerschweinchen am 3. Tag nach ip. Applikation bei Verwendung des Histamin-Aerosols zu einer Verlängerung der Inhalationszeit, und zwar von einem Ausgangswert von 27,5 sec auf ein Maximum von 47,5 sec. Die Zunahme der Inhalationszeiten tritt bereits nach 3 h auf, die Wirkungsdauer beträgt etwa 4 Tage. Ähnlich verhält sich der Antagonismus gegen Serotonin, der gleichfalls am 3. Tage ein Maximum aufweist. Am 7. Tage waren sämtliche Ausgangswerte wieder erreicht, bzw. sogar unterschritten (Abb. 1).

50 mg Chininsulfat/kg Tier hemmen innerhalb von 3 h die Wirkung von Histamin und innerhalb von 6 h die von Serotonin signifikant. Das Maximum der antagonistischen Effekte gegen Histamin und Serotonin findet sich nach 24 h, um dann beim Serotonin bis zum 6. Tage etwa gleich ausgeprägt zu bleiben. Dagegen sinkt der jeweilige Mittelwert der Inhalationszeiten bei Anwendung des Histamin-Aerosols rascher ab und erreicht am 12. Tag den Ausgangswert, der des Serotonins erst am 15. Tage nach Applikation der Substanz.

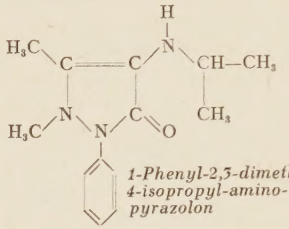
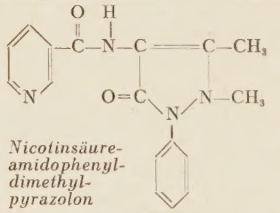
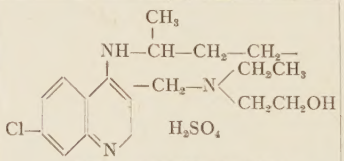
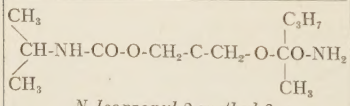
Aminophenazon (Pyramidon®) führt in einer Dosierung von 50 mg/kg Meerschweinchen zu einer signifikanten Hemmung der Wirkung von Histamin und Serotonin innerhalb von 3 h, der maximale antagonistische Effekt gegen beide Amine findet sich bereits nach 6 h. Die Hemmung der Wirkung von Serotonin dauerte 4 Tage die Histaminhemmung sogar 11 Tage (Abb. 1).

120 mg Chinin + 75 mg Aminophenazon/kg Tier führte bei sämtlichen Meerschweinchen zu Krampfanfällen und Schnappatmung innerhalb von 20 min nach Applikation. Nach dieser Zeit waren 9 der 12 Tiere eingegangen, 3 Tiere überlebten. Hierauf wurde die Dosis reduziert. Dosen zwischen 50 mg Chinin und 5 mg

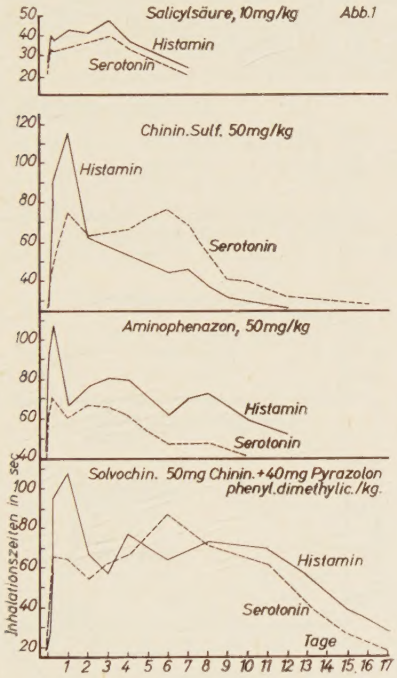
Tab. 1

Substanz	Handelsname	Dosis (mg/kg Körpergewicht)
Natrium-Salicylat	Reinsubstanz	10 mg/kg Tier
 *1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon (Aminophenazon)*	Pyramidon®, Reinsubstanz (Farbwerke Hoechst A. G., Frankfurt a. M. Höchst)	50 mg/kg Tier
 *Chinin*	Chinin, Reinsubstanz	50 mg/kg Tier
0,4 g Aminophenazon + 0,5 g Chinin-HCl	als Solvochin® (Homburg AG., Frankfurt a. M.)	50 mg Chinin + 40 mg Pyrazolon/kg Tier
 *1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin (Phenylbutazon)*	Butazolidin®, Reinsubstanz (Geigy AG., Basel)	50 mg/kg Tier
Gleiche Teile Aminophenazon und Phenylbutazon	als Irgapyrin® (Dr. Karl Thomae GmbH., Biberach a. d. Riß	100 mg/kg Tier
 *1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-methylamino-pyrazolon-(5)-N-methansulfonsaures Natrium*	Novalgin®, Reinsubstanz (Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt a. M. Höchst)	200 mg/kg Tier

Fortsetzung von Tab. 1

Substanz	Handelsname	Dosis (mg/kg Körpergewicht)
 *1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-amino-pyrazolon*	Isopyrin®, Reinsubstanz (Byk-Gulden, Konstanz)	80 mg/kg Tier
1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin (Phenylbutazon)	Phebuzine®, Reinsubstanz (Byk-Gulden, Konstanz)	10 mg/kg Tier
2 Teile 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-amino-pyrazolon + 1 Teil Phenylbutazon	als Tomanol® (Byk-Gulden, Konstanz)	15 mg/kg Tier
 *Nicotinsäure-amidophenyl-dimethyl-pyrazolon*	Nicopyron®, Reinsubstanz (H. Trommsdorff, Aachen)	300 mg/kg Tier
 *7-chloro-4-(4-[N-äthyl-N-β-hydroxyäthyl-amino]-1-methylbutylamino)-chinolinsulfat*	Quensyl® (Winthrop, Frankfurt a. M.	100 mg/kg Tier
 *N-Isopropyl-2-methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat*	Sanoma® (Merck AG., Darmstadt)	150 mg/kg Tier

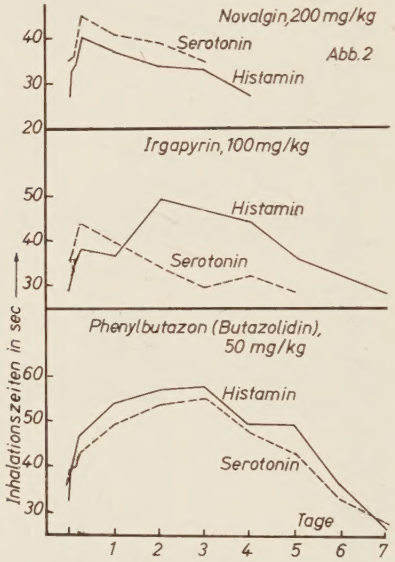
Chinin bzw. 40 mg und 3,125 mg Aminophenazon wurden von sämtlichen Gruppen vertragen. 1 Amp. Solvochin®/kg Tier = 50 mg Chinin als Dihydrochlorid + 40 mg Aminophenazon verlängerten die durchschnittlichen Histamin-Inhalationszeiten von 21,6 sec auf 108,33 sec nach 24 h. Die Ausgangswerte wurden erst am 17. Tage wieder erreicht. Das Maximum der antagonistischen Ef-



Zu Abb. 1—5:
Mittelwerte der Inhalationszeiten für Histamin- und Serotonin-Aerosol jeweils vor sowie 1, 3, 6 und 24 h nach Applikation eines Antiphlogisticums bzw. Muskelrelaxans. Spätere Kontrollen in täglichen Abständen. Jedes Meerschweinchen-Kollektiv = 12 bis 14 Tiere.

fekte gegen Serotonin wurde dagegen erst am 6. Tage mit einer signifikanten Zunahme von 18,75 sec auf 87,00 sec festgestellt. Im zeitlichen Ablauf überlagern sich in etwa die Chinin-Kurven mit den Aminophenazon-Kurven. Ein Summationseffekt liegt jedoch bei dieser Versuchsanordnung nicht vor (Abb. 1).

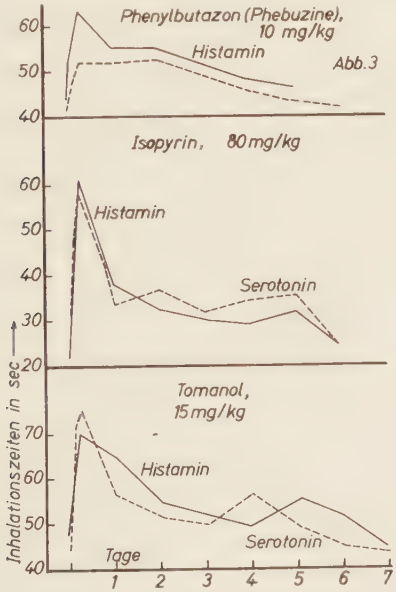
100 mg 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-methylaminopyrazolon-(5)-N-methansulfonsaures Natrium (Novalgin®)/kg Tier führen zu einer Hemmung des durch Histamin bedingten Meerschweinchen-Asthmas, wobei das Maximum der Effekte nach 6 h zu beobachten ist. Übereinstimmend mit den Histamin-Versuchen findet sich auch bei Verwendung des Serotonin-Aerosols die deutlichste Inhalationszeitverlängerung nach 6 h. Die signifikante Wirkungsdauer gegen Histamin betrug 2 Tage, während die Serotonin-Hemmung nur für den 6-h-Wert mit einem P von 0,05 signifikant war (Abb. 2).



Innerhalb von 5—10 min nach einer im. Injektion von 80 mg Phenylbutazon/kg Meerschweinchen kam es zu erheblichen Krampfreaktionen bei sämtlichen 12 Tieren. Nach 1 h waren 9 Tiere tot. 50 mg Phenylbutazon/kg Tier wurden dagegen reaktionslos vertragen; sämtliche Tiere überlebten, es kam zu keinen Krampfreaktionen. Die Inhalationszeiten stiegen bei Verwendung des Histamin-Aerosols von einem Mittelwert von 31,66 sec auf ein Maximum von 58,00 sec am 3. Tage an, nach 6—7 Tagen waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Ähnlich verhielt es sich auch bei Verwendung des Serotonin-Aerosols, d. h. auch hier trat das Maximum am 3. Tage nach Applikation von Phenylbutazon auf. die Schutzwirkung war jedoch geringer und von kürzerer Dauer als die gegen Histamin (Abb. 2).

Aminophenazon + Phenylbutazon zu gleichen Teilen (Irgapyrin®) zeigte bei Dosen von 100 mg/Tier seinen Histamin-hemmenden Effekt erst nach 6—24 h; das Maximum der Inhalationszeitverlängerung wurde 49 h nach Injektion des kombinierten Antiphlogisticums ermittelt. Eine signifikante Serotonin-Hemmung ließ sich bei Verwendung der genannten Dosis nicht errechnen. Der maximale Anstieg der Inhalationszeiten bei Anwendung eines Serotonin-Aerosols erfolgte nur von einem Mittelwert von 33.41 sec auf 44.16 sec (Abb. 2). Der sehr geringe Antagonismus kleinerer Phenylbutazon-Dosen (Phebuzin®) sowie des Aminophenazons gegen die Serotonin-Wirkung stimmt somit überein mit dem praktisch fehlenden Hemmeffekt des Irgapyrins gegen Serotonin (vgl. Abb. 2 u. 3).

80 mg 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-amino-pyrazolon (Isopyrin®)/kg Meerschweinchen hatte bei sämtlichen 12 Tieren eine deutliche sedative Wirkung. Die Meerschweinchen legten sich auf die Seite, ohne jedoch Krampfreaktionen, Dyspnoe oder Tachycardie zu zeigen. Sämtliche Tiere überlebten.



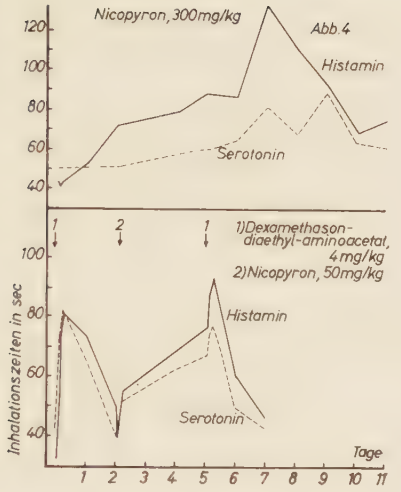
Die Schutzwirkung gegen Histamin und Serotonin trat bereits innerhalb von 1—3 h ein, erreichte nach 6 h ein Maximum, sank dann innerhalb von 24 h wieder deutlich ab und nach 6 Tagen waren die Ausgangswerte in etwa wieder erreicht (Abb. 3).

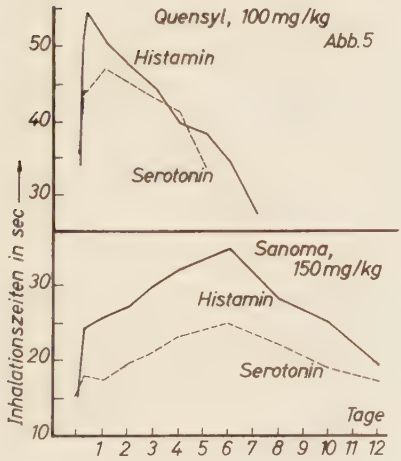
Die gemeinsame Applikation von Phenylbutazon und 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropyl-amino-pyrazolon (Phebuzine® + Isopyrin® als Tomanol®) in Dosen von 75 mg/kg Tier ergab, ähnlich wie bei höheren Phenylbutazon-Dosen, einen tödlichen Ausgang des Experiments bei 5 von 12 Tieren. 15 mg/kg Tier wurden dagegen bei ip. Injektion von sämtlichen Tieren reaktionslos vertragen. Die Schutzeffekte gegen Histamin und Serotonin waren annähernd gleich, das Maximum der Histamin- und Serotonin-hemmenden Wirkung wurde nach 6 h ermittelt. Die Wirkungsdauer betrug 6 bzw. 5 Tage (Abb. 3).

In einer weiteren Testserie wurde die gleichzeitige und alleinige, getrennte Anwendung von Nicotinsäureamidophenyldimethylpyrazolon (Nicopyron®) (Dosen von 50 bis 300 mg/kg Tier) und Dexametason-diaethylaminoacetat (4 mg/kg Tier) an dem durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthma des Meerschweinchens geprüft (Abb. 4). Es zeigte sich, daß die alleinige Applikation von Nicopyron, je nach Dosis, 5—12 Tage lang gegen die Wirkung von Histamin und Serotonin schützt. Die Verträglichkeit, selbst bei Dosen von 300 mg/Tier, war sehr gut, Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die einmalige Applikation des Dexamethasonesters zeigte, wie bereits auch in früheren Versuchen [71], das Maximum der Effekte nach 6 h bei einer Wirkungsdauer von nicht ganz 48 h. Die Injektion von 50 mg Nicopyron führte zu einem Anstieg der Inhalationszeiten, wie er etwa auch bei einmaliger Applikation einer gleichen Dosis in Vorversuchen beobachtet worden war. Die am 3. Tage nach der Nicopyron-Applikation injizierte Dexamethason-Menge verlängerte die Wirkung des Nicopyrons bzw. die der Vorbehandlung mit Nicopyron nicht. Während die Dexamethason-Applikation zu einem Anstieg der Histamin-Inhalationszeiten von 31,25 auf 81,25 sec nach 6 h geführt hatte, kam es unter der Vorbehandlung mit Nicopyron nach der Dexamethason-diaethylaminoacetat-Applikation nur zu einem Anstieg von 67,91 auf 92,91 sec (vgl. Abb. 4). Der Antagonismus des Nicopyrons gegen die Wirkung des Serotonins war etwas geringer als gegen die des Histamins.

Nach der ip. Applikation von 100 mg 7-Chloro-4-(4-[N-äthyl-N-β-hydroxy-äthyl-amino]-1-methylbutylamino)-chinolinsulfat (Quensyl®)/kg Tier nahmen die Inhalationszeiten für Histamin von einem Ausgangswert von 33,75 sec auf ein Maximum von 54,16 sec nach 6 h zu, die für Serotonin von 35,41 auf 47,08 sec. Die Ausgangswerte wurden beim Serotonin-Aerosol am 5. Tage, beim Histamin-Aerosol am 6. Tage wieder erreicht (Abb. 5).

N-Isopropyl-2-methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat (Sanoma®) hatte in





einer Dosierung von 150 mg/kg Tier einen Anstieg der Inhalationsmittelwerte bei dem durch Histamin hervorgerufenen Asthma von 17,08 sec bis auf 35,00 sec am 6. Tage zur Folge; nach 12 Tagen waren die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht. Die antagonistischen Effekte gegen Serotonin waren deutlich geringer. Das Maximum lag ebenfalls um den 6. Tag (Abb. 5).

Diskussion

Sämtliche von uns getesteten Antiphlogistica sowie 2 orientierend untersuchte neue Muskelrelaxantien besaßen eine hemmende Wirkung auf das experimentell durch Applikation eines Histamin-Aerosols hervorgerufene Asthma des Meerschweinchens. Für Novalgin, Aminophenazon, Phenylbutazon sowie Irgapyrin konnten damit die Ergebnisse von Sicuteri u. Testi [49] bestätigt werden. Jedoch wurden von diesen Autoren teilweise zu hohe Dosen gewählt, so daß der Verlauf des Schutzeffektes nicht genügend lange beobachtet werden konnte. Der signifikante Wirkungseintritt erfolgt nämlich nach unseren Versuchen frühestens nach 1 h, meist jedoch erst nach 3—6 h. Ein sofortiger Effekt, wie er z. B. nach parenteraler Applikation bestimmter Glukocorticoidester, etwa vom Typ des Diaethylaminoacetats, neuerer Phosphatester, der Butylacetate, Na-Hemisulfate, Na-Hemisuccinate, der Glycinate, Piperidinoacetate oder des Diglykolats beobachtet werden kann [70, 71, 72], trat bei keiner der geprüften Substanzen auf. Dies dürfte im wesentlichen die negativen Befunde von Collier u. Mitarb. [9] erklären, die mit der von ihnen angewendeten Methodik nur kurzfristige Effekte prüfen konnten.

Auch die Wirkungsintensität der untersuchten Antiphlogistica erreichte nicht das Ausmaß des Antagonismus zahlreicher geprüfter Glukocorticoidester gegen Histamin in der gleichen Versuchsanordnung [70—73], obwohl die Dosierung mehrerer Antiphlogistica an die Toxizitätsgrenze heranreichte. Eine Glukocorticoid-Applikation führte nach vorhergehender Gabe von Nicopyron am Modellversuch des durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthmas zu keiner überadditiven Schutzwirkung. Ähnliche Ergebnisse konnten im übrigen auch beim Erythem-Test am Menschen festgestellt werden.

Die Wirkungsdauer der einzelnen getesteten Substanzen schwankte zwischen 2 Tagen beim Novalgin und 15 Tagen beim Solvochin und dürfte im wesentlichen von der Verweildauer der Pharmaka selbst oder ihrer noch wirksamen Metaboliten im Organismus abhängig sein. So konnte z. B. für das Phenylbutazon noch nach mehr als 1 Woche ein gewisser Spiegel im Plasma und eine Ausscheidung im Urin nachgewiesen werden [3—7]. Auch für andere Antiphlogistica ist eine relativ lange Verweildauer im Organismus bekannt [50, 51].

Ähnlich wie bei den Glukocorticoiden und Antihistaminen zeigte sich auch bei dieser Versuchsserie ein geringerer Antagonismus gegen Serotonin, der auch meist von kürzerer Dauer war als die Hemmung der Histamin-Wirkung. Für die Therapie allergischer Erkrankungen des Menschen, insbesondere des Asthma bron-

chiale, dürfte dies jedoch nach unseren Untersuchungsergebnissen von untergeordneter Bedeutung sein, da dem Serotonin bei dieser Krankheitsgruppe keine pathogenetische Bedeutung zukommt [48], was auch Lecomte [36] betont. Im Hinblick auf die Untersuchungen von Trethewie [54—57] und Brocklehurst [2] über die Rolle der „Slow reacting substances" beim menschlichen Asthma verdient jedoch die Mitteilung von Collier [10] besonders Interesse, nach der Antiphlogistica den durch Bradykinin bedingten Bronchospasmus unterdrücken. Mögliche Beziehungen zwischen diesen beiden Schockmediatoren wurden kürzlich von Cerletti u. Mitarb. [8a] diskutiert. Im Einklang damit stehen auch Therapieerfolge beim Asthma bronchiale mit Antiphlogistica [33, 56, 57]. Für die therapeutische Wirkung von Antiphlogistica stellt der Antagonismus gegen einzelne Schocksubstanzen jedoch nur einen Teilfaktor dar. Der Wirkungsmechanismus dieser Stoffgruppe ist komplex. Neben Angriffspunkten am Zentralnervensystem [1] konnten auch Effekte an den peripheren nervösen Synapsen [12, 47], an Gefäßen [13—19, 59, 66] sowie an der glatten Muskulatur [60] nachgewiesen werden. Auch das Endokrinium scheint im Rahmen gewisser Stoffwechseleffekte beteiligt zu sein ([22, 53, 65], dagegen [26, 45]). Die Verzögerung des Abbaues physiologischer Glukocorticoide durch Phenylbutazon, Aminophenazon und ähnliche Substanzen [27, 32, 39] führte sogar zum Postulat einer indirekten Wirkung. Ferner sind neben einem kapillarabdichtenden Effekt und einer Hemmung der Gewebshyaluronidase [24, 42] auch hemmende Einflüsse auf fermentative Prozesse, das Adenosintriphosphorsäure-System und damit den Zellstoffwechsel beschrieben worden [8, 11, 28, 29, 34, 35]. Für das Zustandekommen des von uns untersuchten Antagonismus antiphlogistischer Pharmaka gegen Histamin und Serotonin ist ein spezifischer Effekt im Sinne einer kompetitiven Hemmung wegen der chemischen Unterschiedlichkeit der wirksamen Gruppen und wegen der erforderlichen Dosen ausgeschlossen. Am ehesten dürften Wirkungen auf die Permeabilität im Vordergrund stehen. Diese Eigenschaft der Membranstabilisierung teilen die Antiphlogistica mit Lokalanästhetica, anti-Curare-Stoffen, bestimmten Muskelrelaxantien und Antihistaminen [20, 21, 23, 25 u. a.].

Zusammenfassung

Am Modellversuch des durch Histamin und Serotonin hervorgerufenen Asthmas des Meerschweinchens wurden 10 verschiedene Antiphlogistica sowie 2 Muskelrelaxantien vergleichend geprüft. Sämtliche Substanzen besaßen antagonistische Effekte gegen Histamin. Die Hemmung der Serotonin-Wirkung war meist geringer und von kürzerer Dauer. Die signifikanten Hemmeffek-

te traten frühestens nach 1 h meist jedoch erst nach 3—6 h auf, und hielten mindestens 2, höchstens 15 Tage an. Die kürzeste Wirkungsdauer hatte das 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-methylaminopyrazolon-(5)-N-methansulfonsaure Natrium (Novalgin®), die längste eine Kombination von 0,5 g Chinin-HCl + 0,4 g Aminophenazon (Solvochin®), Chinin (allein verabreicht) und N-Isapropyl-2-methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamat (Sanoma®).

Summary

Studies on Antagonistic Effects of various anti-phlogistic Drugs and Muscle Relaxants towards Histamine and Serotonin

Experimental Asthma provoked by histamine and serotonin in guinea-pigs was used as a model to evaluate the effects of 10 different anti-phlogistic drugs and 2 muscle relaxants. All substances tested showed antagonistic effects towards histamine. Inhibition of the effect of serotonin was less marked and of shorter duration. The significant inhibitory effects were observed not earlier than 1 hr after application, generally after 3—6 hrs and persisted for a minimum of 2 and a maximum of 15 days. The shortest duration of action was observed in 1-phenyl-2,3-dimethyl-4-methylaminopyrazolone-(5)-N-methane sulfonate of sodium (Novalgin®), the highest in a combination of 0,5 gs of quinine-HCl + 0,4 gs aminophenazone (Solvochin®), quinine (solitary), and N-isopropyl-2-methyl-2-n-propyl-1,3-propandiol-dicarbamate (Sanoma®).

Literatur

[1] Brings, L., Arch. exp. Path. Pharmak. **162,** 515 (1931)
[2] Brocklehurst, W. E., Ciba Foundation Symposium on Histamine, J. and A. Churchill Ltd., London 1956, 175
[3] Brodie, B. B., Int. Rheumakongr., Genf 1954
[4] Brodie, B. B., Lowmann, E. W., Burks, J. J., Lee, P. R., Chenkin, T., Goldman, A., Weiner, M., Steele, J. M., Amer. J. Med. **16,** 181 (1954)
[5] Brodie, B. B., Burks, J. J., Gutman, A. B., Yü. T. F., Mittlg. 3, Rheumakongr. Scheveningen 1955
[6] Burks, J. J., Rose, R. K., Chenkin, T., Goldman, A., Schulert, A., Brodie, B. B., J. Pharmacol. **109,** 346 (1953)
[7] Burks, J. J., Rose, R. K., Goodwin, S., Reichenthal, J., Horning, E. C., Brodie, B. B., J. Pharmakol. **113,** 481 (1955)
[8] Capaldo, H., Atti. Accadem. Pugliese Sci. **11,** (1933)
[8a] Cerletti, A., Stürmer, E. u. Konzett, H., Dtsch. med. Wschr. 678 (1961)
[9] Collier, H. O. J., Holgate, J. A., Schachter, M. and Shorley, P. A., J. Physiol. **149,** 54 P (1959)
[10] Collier, H. O. J., Holgate, J. A., Schachter, M. and Shorley, P. A., Brit. J. Pharmacol. **15,** 290 (1960)
[11] Delfel, N. E., Griffin, A. C., Zit. n. Hemming, A. u. Kuzell, W. C., Antibiotica u. Chemotherapie 3, 6 (1955)
[12] Dutta, N. K., Brit. J. Pharmacol. **4,** 197 (1949)
[13] Domenjoz, R., Fed. Proc. **11,** 339 (1952)
[14] Domenjoz, R., Int. Rec. Med. 467 (1952)
[15] Domenjoz, R., Mittlg. 8. Intern. Rheumakongr., Genf. 1953

[16] Domenjoz, R., Arch. exp. Path. Pharmak. **225**, 14 (1955)
[17] Domenjoz, R., Eckel, H., Theobald, W., Mschr. Psychiatr. Neurol. **129**, 29 (1955)
[18] Domenjoz, R., Naumann, H.- Stenger, E. G., Experientia (Basel) **11**, 403 (1955)
[19] Domenjoz, R., Theobald, W., Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Arch. Int. Pharmacodyn. **103**, 341 (1955)
[20] Eichholtz, F., Arch. HNO-Heilk. u. 2. HNO-Heilk. **163**, 98 (1953)
[21] Eichholtz, F., Dtsch. med. J. **5**, 405 (1954)
[22] Fellinger, K., Ferstl, A., Leonhartsberger, F., Schmid, J., Med. Klin. **46**, 976 (1951)
[23] Fleckenstein, A. u. Hardt, A., Kln. Wschr. **27**, 360 (1949)
[24] Galli, T., Chiti, E., Il. Fenilbutazone, Genova 1955
[25] Haas, H., Histamin u. Antihistamine, Editio Cantor, Aulendorf 1951, 1952
[26] Heilmeyer, H., Harwerth, H. G., Doxie, J., Krauss, R., Arzneim.-Forsch. **3**, 161 (1953)
[27] Heiner, K. H. u. Heite, H. J., Klin. Wschr. **36**, 370 (1958)
[28] Hiller, J. u. Strauss, E., Medizinische 513 (1951)
[29] Hiller, J., Mittlg. 3, Europ. Rheumakongr., Scheveningen 1955
[30] Honti, G., Zschr. inn. Med. **15**, 400 (1960)
[31] Kallos, P. u. Pagel, W., Act. Med. Scand. **91**, 292 (1937)
[32] Kersten, H. u. Staudinger, H., Klin. Wschr. **34**, 523 (1956)
[33] Krammer, H., Med. Welt Nr. 5, 480 (1960)
[34] Krüskemper, H. L., Zschr. Rheumaforsch. **14**, 180 (1955)
[35] Kuzell, W. C., Schaffarzick, R. W., J. chron. Dis. **2**, 645 (1955)
[36] Lecomte, J., Acta Allergologica **15**, 61 (1960)
[37] Leger, I. and Masson, G., Am. J. Med. Sci. **214**, 305 (1947)
[38] Lucherini, T., Cecchi, E., Rheumatismo **7**, 148 (1955)
[39] Lutzmann, L. u. Dirscherl, W., Act. Endocrin. **37**, 77 (1960)
[40] Mandel, H. G., Rodwell, V. W. and Smith, P. K., I. Pharmacol. exper. Therap. **106**, 433 (1952)
[41] Marks, V. and Smith, M. J. H., Nature **187**, 610 (1960)
[42] Mathies, H., Batisweiler, T., Kreiselmaier, G. u. Will, E., Arzneim.-Forsch. **10**, 484 (1960)
[43] Pulver, R., Schweiz. med. Wschr. **80**, 308 (1950)
[44] v. Rechenberg, H. K., Phenylbutazon - Butazolidin, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957
[45] v. Rechenberg, H. K., Helv. med. Acta **18**, 429 (1951)
[46] Reincke, A., Arzneim.-Forsch. **9**, 390 (1959)
[47] Schmid, E. u. Knauff, H. G., Arch. exp. Path. Pharmakol. **222**, 330 (1954)
[48] Schmid, E., Scheiffarth, F., Zicha, L. u. Siede, H., Z. exper. Med. **133**, 1 (1960)
[49] Sicuteri, F., Testi, A., Il Policlinico **60**, 6, 379 (1953)
[50] Smith, P. K., Pharmacol. Rev. **1**, 353 (1949)
[51] Smith, P. K., Ann. N. Y. Acad. Sci. **86**, 38 (1960)
[52] Stenger, E. G., Mörsdorf, K., Domenjoz, R., Dtsch. med. J. **6**, 574 (1955)
[53] Theobald, W., Arch. intern. Pharmacodyn. **103**, 17 (1955)
[54] Trethewie, E. R., Austral. J. exp. Biol. **29**, 433 (1951)
[55] Trethewie, E. R., Med. J. Austral. 638 (1952)
[56] Trethewie, E. R., Austral. J. exp. Biol. and Med. 35 (1957)
[57] Trethewie, E. R. and Rumberg, C., Austral. J. exp. Biol. and Med. 37 (1959)
[58] Ungar, G., Domgaard, E., Hummel, F. P., Amer. J. Physiol. **171**, 545 (1959)
[59] Voelkel, A., Mittlg. 3, Europ. Rheumakongr., Scheveningen 1955
[60] Weikel, I. H. and Lish, P. H., Arch. Intern. Pharmacodyn. **119**, 398 (1959)

[61] Wilhelmi, G., Schweiz. med. Wschr. **79**, 577 (1949)
[62] Wilhelmi, G., Schweiz. med. Wschr. **80**, 936 (1950)
[63] Wilhelmi, G. u. Domenjoz, R., Arzneim.-Forsch. **1**, 151 (1951)
[64] Wilhelmi, G. u. Domenjoz, R., Arch. Int. Pharmacodyn. **85**, 129 (1952)
[65] Wilhelmi, G., Arch. exp. Path. und Pharmakol. **222**, 169 (1954)
[66] Wilhelmi, G. u. Pulver, R., Arzneim.-Forsch. **5**, 221 (1955)
[67] Wolff, H. G. u. Godell, H., J. Clin. Invest. **20**, 63 (1941)
[68] Wolff, H. G., Hardy, I. D. and Godell, H., J. Clin. Invest. **20**, 63 (1941)
[69] Wunderly, C., Mittlg. 3, Europ. Rheumakongr., Scheveningen 1955
[70] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E., Koschera, H. u. Graf, N., Arzneim.-Forsch. **10**, 728 (1960)
[71] Zicha, L., Schmid, E., Scheiffarth, F., Graf, N. u. Koschera, H., Arzneim.-Forsch. **10**, 831 (1960)
[72] Zicha, L., Scheiffarth, F., Schmid, E. u. Weschta, W., Arzneim.-Forsch. **10**, 890 (1960)
[73] Zicha, L., Ther. d. Gegenwart **100**, 213 (1961)

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger; Verlag: Editio Cantor, Aulendorf i. Württ., Telefon 431; Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, Buchau a.F.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Quartal (3 Hefte) 14,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 5,— DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 64,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 25. Oktober 1934 wurde ich, Ursula-Maria Alms als Tochter des Regierungsbeamten Karl Alms und seiner Ehefrau Hildegard geb. Kuhnert in Klausberg/Oberschlesien geboren. Von September 1941 bis August 1944 besuchte ich die Volksschulen in Klausberg und Scharley, von Oktober 1945 bis Mai 1952 die polnische Schule „Szkola Ogolnoksztalcaca stopnia podstawowego i licealnego" in Pyskowie (Peiskretscham/Oberschlesien) wo ich am 28. Mai 1952 die Reifeprüfung ablegte. Anschließend begann ich an der Medizinischen Akademie in Zabrze-Rokitnica (Hindenburg) mit dem Medizinstudium. 1954 wurde ich aus politischen Gründen vom weiteren Studium ausgeschlossen. Im Januar 1955 kam ich im Rahmen der Familienzusammenführung zu meinem Vater in die Bundesrepublik Deutschland. Von März bis Juli 1955 war ich Gastschülerin des Königin-Olga-Stiftes in Stuttgart. Am 21. Oktober 1955 bestand ich vor einer Komission des Baden-Württembergischen Kultusministeriums die Ergänzungsreifeprüfung. Im Wintersemester 1955/56 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen immatrikuliert; seit dem Wintersemester 1957/58 habe ich mein Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg fortgesetzt· wo ich im April 1959 das Medizinische Vorexamen ablegte. Hier bestand ich auch am 28. Februar 1963 das Medizinische Staatsexamen mit der Note gut.